

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
25. Juli 2002 (25.07.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 02/056862 A2**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 9/00**

[DE/DE]; Hasseler Chaussee 23, 66386 St. Ingbert (DE).  
**ROBITZKI, Andrea** [DE/DE]; Brunhildstr. 8, 68519  
Viernheim (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/DE01/04874**

(22) Internationales Anmeldedatum:  
20. Dezember 2001 (20.12.2001)

(74) **Anwalt: GAGEL, Roland**; Landsberger Str. 480a, 81241  
München (DE).

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(81) **Bestimmungsstaaten (national)**: CN, JP, US.

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

(84) **Bestimmungsstaaten (regional)**: europäisches Patent (AT,  
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,  
NL, PT, SE, TR).

(30) Angaben zur Priorität:  
100 63 612.8 20. Dezember 2000 (20.12.2000) DE

(71) **Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Aus-  
nahme von US): FRAUNHOFER-GESELLSCHAFT  
ZUR FÖRDERUNG DER ANGEWANDTEN  
FORSCHUNG e.V.** [DE/DE]; Leonrodstrasse 54, 80636  
München (DE).

**Veröffentlicht:**

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu  
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

(72) **Erfinder; und**

(75) **Erfinder/Anmelder (nur für US): THIELECKE, Hagen**

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) **Title: MICROSYSTEM FOR CONTROLLED DISPENSATION OF AN ACTIVE SUBSTANCE FROM A RESERVOIR**

(54) **Bezeichnung: MIKROSYSTEM ZUR KONTROLLE DER WIRKSTOFFABGABE AUS EINEM WIRKSTOFFRESERVOIR**

(57) **Abstract:** The invention relates to a microsystem for controlling the release of an active substance from a reservoir, comprising a thin carrier substrate (1) which is made of a material which is impermeable with respect to the active substance and has one or more through openings (5) for the active substance. Several electrodes (3) are arranged in the region of the through openings (5) and can be controlled by means of an electronic system (2) which is integrated into the carrier substrate (1). The through openings (5) are embodied in the form of microgaps and/or microchannels respectively comprising electrodes (3) on both sides and covered by a layer (7) of an electroporous material on one side of the carrier substrate. The microsystem can be used advantageously for controlled release of an active substance in applications where space requirements are critical.

(57) **Zusammenfassung:** Die vorliegende Erfindung betrifft ein Mikrosystem zur Kontrolle der Wirkstofffreisetzung aus einem Wirkstoffreservoir, mit einem dünnen Trägersubstrat (1), das aus einem für den Wirkstoff undurchlässigen Material besteht und eine oder mehrere Durchgangsöffnungen (5) für den Wirkstoff aufweist. Im Bereich der Durchgangsöffnungen (5) sind mehrere Elektroden (3) angeordnet, die über eine in das Trägersubstrat (1) integrierte Elektronik (2) angesteuert werden. Die Durchgangsöffnungen (5) sind als Mikrospalte und/oder Mikrokanäle mit jeweils beidseitig angeordneten Elektroden (3) ausgebildet und auf einer Seite des Trägersubstrates von einer Schicht (7) aus einem Elektroporösen Material überdeckt. Das Mikrosystem lässt sich zur gesteuerten Wirkstofffreisetzung gerade in Anwendungen mit kritischen Platzverhältnissen vorteilhaft einsetzen.

WO 02/056862 A2

Mikrosystem zur Kontrolle der Wirkstoffabgabe aus einem  
Wirkstoffreservoir

5

**Technisches Anwendungsgebiet**

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Mikrosystem zur Kontrolle der Wirkstoffabgabe bzw. -freisetzung aus einem Wirkstoffreservoir, mit einem dünnen Träger-  
10 substrat, das aus einem für den Wirkstoff undurchlässigen Material besteht und eine oder mehrere Durchgangsöffnungen für den Wirkstoff aufweist, mehreren im Bereich der Durchgangsöffnungen angeordneten Elektroden sowie einer in das Trägersubstrat integrierten Elek-  
15 tronik zur Ansteuerung der Elektroden. Die Erfindung betrifft weiterhin ein medizinisches Implantat mit einem derartigen Mikrosystem.

Die kontrollierte bzw. gesteuerte lokale in vivo  
20 Freisetzung von Wirkstoffen im Körper eines Patienten hat große Bedeutung bei der Therapie von Krankheiten sowie zur Verringerung von Nebenwirkungen beim Einsatz von Implantaten. Medizinische Implantate verursachen häufig unerwünschte Reaktionen wie beispielsweise  
25 Infektionen im menschlichen Körper, die durch eine Schädigung des Epithliums, durch eine Begünstigung des Mikroorganismenwachstums, durch eine Beeinflussung der Immunabwehr oder durch kontaminierte Implantate hervorgerufen werden können. Das Risiko unerwünschter  
30 Reaktionen des Körpers kann durch den Einbau von miniaturisierten Vorrichtungen in die Implantate minimiert werden, die beispielsweise geeignete Wirkstoffe zur Vermeidung von Infektionen freisetzen.

- 2 -

Eine weiterer Bedarf für eine kontrollierte lokale Freisetzung von Medikamenten besteht bei der Therapie bestimmter Krankheiten, beispielsweise zur Tumorbekämpfung.

- 5            Mikrosysteme, wie das der vorliegenden Erfindung, eignen sich aufgrund ihrer geringen Abmessungen für den Einsatz zur lokalen und kontrollierten Wirkstofffreisetzung im menschlichen Körper in besonderer Weise.

10            **Stand der Technik**

- Die kontrollierte Wirkstofffreisetzung im menschlichen Körper über einen bestimmten Zeitbereich wird derzeit mit unterschiedlichen Systemen realisiert. So ist es bekannt, die Wirkstoffe in ein Polymer einzubetten, aus dem sie in einer bekannten Zeitspanne ausdiffundieren. Weiterhin können Polymere eingesetzt werden, die durch eine zeitlich vorbestimmte Degradation im Körper die Wirkstoffe kontrolliert freisetzen. Mit Hilfe dieser Systeme kann die Wirkstoffkonzentration mit nur einer Dosis im gewünschten therapeutischen Bereich gehalten werden. Die Systeme ermöglichen bei Implantation die Begrenzung der Wirkstofffreisetzung auf bestimmte Körperteile, so dass die erforderliche Menge an systemischen Medikamenten reduziert und die Zersetzung von größeren Wirkstoffmengen durch den Körper verhindert wird.
- 15  
20  
25

- Einen Überblick über bekannte Systeme zur kontrollierten Wirkstofffreisetzung gibt beispielsweise der Artikel von J.M. Schierholz et al., „Sophisticated Medical Devices as Local Drug-Delivery Systems“, Med. Device Technol. 11, 12-17 (2000).
- 30

- 3 -

Es gibt jedoch eine Vielzahl von klinischen Situationen, für die die Freisetzung einer zeitlich konstanten Rate von Wirkstoffen nicht ausreicht. Als Beispiele hierfür können die Freisetzung von Insulin  
5 bei Patienten mit Diabetes mellitus, von Antiarrhythmie-Therapeutika für Patienten mit Herzrhythmusstörungen, von Magensäure-Inhibitoren zur Geschwûrbehandlung, von Nitriden für Patienten mit Angina Pectoris sowie der Einsatz zur selektiven  $\beta$ -Rezeptorblockade, zur Geburts-  
10 kontrolle, zum Hormonersatz, zur Immunisierung und zur Krebstherapie angeführt werden. In derartigen Anwendungs-fällen muss der zeitliche Ablauf der Wirkstoff-freisetzung gezielt auf die physiologischen Erforder-nisse abstimmbare sein.

15 Für eine bessere Kontrolle der Wirkstoffffrei-setzung, insbesondere zur Realisierung einer aktiv steuerbaren Abgabe, wurden Polymere entwickelt, die sich durch äußere Einwirkungen, wie Ultraschall, elektrische oder magnetische Felder, Licht, Enzyme, pH-  
20 Wert- und Temperaturänderungen zur gesteuerten Frei-setzung der darin eingebetteten Wirkstoffe ansteuern lassen. Einen Überblick über derartige Systeme gibt beispielsweise der Artikel von J. Kost et al., „Responsive Polymer Systems for Controlled Delivery of  
25 Therapeutics“, Trends Biotechnol. 10, 127 - 131 (1992).

Ein weit verbreiteter Nachteil dieser Polymer-basierenden Systeme liegt jedoch in ihrer zum Teil mangelnden Biokompatibilität und unerwünschten  
30 Toxizität, der relativ langen Reaktionszeit auf Stimuli, der begrenzten Lebensdauer sowie einer in vielen Fällen nicht ausreichenden Reproduzierbarkeit der Wirkstoffabgabe. Weiterhin wird die Lieferung

- 4 -

praxisrelevanter Wirkstoffmengen aufgrund der begrenzten Aufnahmefähigkeit der Polymere erschwert.

In der US 4,003,779, der US 4,146,029, der US 5 3,692,027 sowie der US 4,360,019 sind Mikrosysteme zur kontrollierten Wirkstofffreisetzung beschrieben, die mechanische Mechanismen, insbesondere miniaturisierte, elektrisch angetriebene Komponenten, zur Wirkstoff-  
10 abgabe aus einem Reservoir einsetzen. Gerade die Zuverlässigkeit der Wirkstofffreisetzung bei kleinen Abgabemengen bereitet bei derartigen mechanischen Systemen jedoch noch Probleme.

Ein weiterer Mechanismus zur kontrollierten  
15 Freisetzung von Wirkstoffen aus einem Wirkstoff-reservoir wird in der US 5,556,528 beschrieben. Diese Druckschrift setzt als Mikrosystem eine nanoporöse Membran ein, beispielsweise aus P2VB, auf der eine aktive Kontrollstruktur in Form einer dünnen Schicht  
20 aus Molekülen mit einem Dipolmoment von größer als 5 Debye aufgebracht ist. Diese dünne Kontrollschicht hat die Eigenschaft, dass sie ihre Permeabilität für die freizusetzenden Wirkstoffe in Abhängigkeit von der einwirkenden elektrischen Feldstärke ändert. Dieser als  
25 Elektroporation aus dem Bereich der Zellforschung bekannte Effekt ermöglicht, die Kontrollschicht über eine elektrische Ansteuerung für die Wirkstoffe permeabel oder impermeabel zu machen. Das zugrunde  
30 liegende Prinzip ist beispielsweise der Veröffentlichung von P.F. Lurquin, „Gene Transfer by Electroporation“, Mol. Biotechnol. 7, 5-35 (1997) zu entnehmen.

- 5 -

Eine konkrete Realisierung eines funktionsfähigen Mikrosystems für den Einsatz im menschlichen Körper auf Basis des Prinzips der Elektroporation ist der US 5,556,528 jedoch nicht zu entnehmen.

5

Die US 5,797,898 beschreibt ein Mikrosystem aus einem planaren Mikrochip, in den Kavitäten als Wirkstoffreservoirs geätzt sind. Die Wirkstoffreservoirs sind mit Reservoirkappen verschlossen, die aus

10 elektrisch leitfähigen Schichten bestehen und sich bei Beaufschlagung mit einem elektrischen Potential elektrochemisch zersetzen. Der als Ausführungsbeispiel offenbarte Mikrochip weist eine Dicke von 300  $\mu\text{m}$  auf und beinhaltet mehrere arrayförmig angeordnete Wirk-

15 stoffreservoirs mit Öffnungsflächen von 30 x 30  $\mu\text{m}$ . In den Mikrochip ist eine Elektronik für die Ansteuerung der als Elektroden ausgebildeten elektrisch leitfähigen Schichten zum Verschluss der Mikroreservoirs integriert. Ein derartiges Mikrosystem lässt sich mit

20 bekannten Techniken der Halbleitertechnologie realisieren.

Durch Ansteuerung der entsprechenden Elektroden lassen sich die elektrisch leitfähigen Reservoirkappen gezielt zersetzen, so dass der darunter im Wirkstoff-

25 reservoir befindliche Wirkstoff freigesetzt wird. Eine wiederholte gesteuerte Wirkstofffreisetzung aus einem einzelnen Reservoir ist mit dieser Technik jedoch nicht möglich. Hierfür muss eine Vielzahl von einzelnen Reservoirs vorgesehen werden, die entsprechend der

30 gewünschten Wirkstofffreisetzung nacheinander geöffnet werden können. Ein weiterer Nachteil dieses Mikrosystems besteht darin, dass das Material der Reservoirkappen bei der Zersetzung in die physiologische

- 6 -

- Umgebung abgegeben wird. Aufgrund der Vielzahl von Reservoirs, die für eine wiederholte gesteuerte Wirkstoffabgabe notwendig sind sowie der relativ starren Struktur dieses Mikrosystems stößt dessen
- 5 Einsatz bei Anwendungen mit kritischen Platzverhältnissen, beispielsweise in Verbindung mit kleinen Prothesen oder in bestimmten Körperregionen, wie dem Gehirn, auf Probleme.
- 10 Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, ein Mikrosystem sowie die Ausgestaltung eines Implantates mit einem Mikrosystem anzugeben, die eine ereignisgesteuerte in vivo Freisetzung von Wirkstoffen auch bei Anwendungen mit sehr kritischen Platzver-
- 15 hältnissen ermöglichen.

#### **Darstellung der Erfindung**

- Die Aufgabe wird mit dem Mikrosystem sowie dem Implantat gemäß den Patentansprüchen 1 bzw. 21 gelöst.
- 20 Vorteilhafte Ausgestaltungen des Mikrosystems sowie des Implantates sind Gegenstand der Unteransprüche.

- Das vorliegende Mikrosystem besteht aus einem dünnen, mechanisch flexiblen Trägersubstrat, das aus
- 25 einem für den Wirkstoff undurchlässigen Material besteht und eine oder mehrere Durchgangsöffnungen für den Wirkstoff aufweist. Die Durchgangsöffnungen sind als Mikrokanäle und/oder Mikrospalte ausgebildet und auf einer Seite des Trägersubstrates mit einer Schicht
- 30 aus einem elektroporösen Material überdeckt. Beidseitig der Mikrokanäle und/oder Mikrospalte sind Elektroden ausgebildet, die über eine in das Trägersubstrat integrierte Elektronik ansteuerbar sind.

- 7 -

Das elektroporöse Material besteht vorzugsweise aus einem Lipidfilm, in dem sich durch Anlegen eines elektrischen Feldes reversibel Poren erzeugen lassen, die für die freizusetzenden Wirkstoffe permeabel sind.

5 Die Mikrokanäle und/oder Mikropalte sind derart dimensioniert, dass sie einerseits den Durchgang der Wirkstoffe ermöglichen und andererseits eine Überdeckung mit einem zusammenhängenden Lipidfilm zulassen. Vorzugsweise weisen diese Mikropalte bzw.

10 Mikrokanäle dafür eine Öffnungsbreite von maximal 10  $\mu\text{m}$  auf.

Das Trägersubstrat besteht vorzugsweise aus einem gedünnten Silizium-Substrat, in das die Mikropalte

15 und/oder Mikrokanäle eingeätzt wurden. Für eine ausreichende Flexibilität dieses Trägersubstrates ist es erforderlich, dass dessen Dicke geringer als etwa 80  $\mu\text{m}$  ausfällt. Die Elektroden werden hierbei vorzugsweise als dünne Elektrodenbereiche auf das Trägersubstrat

20 aufgebracht oder in dessen Oberfläche integriert, wobei die Schicht aus elektroporösem Material auf diese Elektroden bzw. Bereiche hiervon aufgebracht wird. Ein derartiger Aufbau lässt sich mit bekannten Techniken der Halbleitertechnologie auf einfache Weise

25 realisieren.

Das vorliegende Mikrosystem, im Folgenden aufgrund seiner geringen Dicke und großen Flexibilität auch als Foliensystem bezeichnet, wird so auf Wirkstoffreser-

30 voirs, die beispielsweise in Prothesen eingearbeitet sein können, aufgebracht, dass die Folienstruktur die Wirkstoffe gegen die physiologische Umgebung abdichtet. Neben den in den Implantaten integrierten Wirkstoff-



depots lassen sich derartige Depots selbstverständlich auch als feste Schicht auf das Foliensystem aufbringen.

Durch die Elektroden mit der in dem System integrierten Elektronik lässt sich über der Schicht aus  
5 elektroporösem Material ein elektrisches Feld anlegen, durch das in den Bereichen dieser Schicht, die sich über den Mikropalten befinden, reversibel Poren erzeugt werden. In Abhängigkeit vom zeitlichen Verlauf der Feldstärke und der Art des elektroporösen Materials  
10 existieren die Poren entweder zeitlich begrenzt oder permanent. Solange die Poren ausgebildet sind, werden Wirkstoffe aus den Depots durch die Poren hindurch in die physiologische Umgebung abgegeben. Werden die elektrischen Felder abgeschaltet, so schließen sich die  
15 Poren und die Wirkstoffabgabe wird unterbrochen.

Die Steuerung der an den Elektroden anliegenden Spannung über die Elektronik kann durch unterschiedliche Komponenten getriggert werden. In einer Ausführungsform kann hierfür ein Biosensor eingesetzt  
20 werden, der das Triggersignal in Abhängigkeit von der Konzentration bestimmter Wirkstoffe in der Umgebung erzeugt. Weiterhin lassen sich die Steuersignale über eine Telemetrie oder durch eine entsprechende Software mit vorgegebenem Programmablauf, die in einem auf dem  
25 Trägersubstrat integrierten Programmspeicher vorgesehen sein kann, an die Elektronik übermitteln. Der Biosensor sowie Anschlüsse für Triggersignale können direkt auf dem Mikrosystem angebracht oder in dieses integriert sein.

30 Die Spannungsversorgung der Elektronik kann beispielsweise drahtlos über ein induktives Verfahren mit einer körperexternen Sendespule erfolgen. Die Empfängerspule kann in das Foliensystem integriert oder

separat ausgeführt sein. Um eine kontinuierliche Energieversorgung zu sichern und um die notwendige Energie für die Erzeugung der elektrischen Felder über die elektroporöse Schicht bereitzustellen, kann auch  
5 ein Energiespeicher auf dem Foliensystem vorgesehen sein. Dieser Energiespeicher lässt sich beispielsweise über entsprechende Spulen kontinuierlich von außen induktiv laden, so dass er bei kurzzeitigem Energiebedarf die volle Leistung liefern kann.

10

Aufgrund seiner flexiblen Ausgestaltung kann das vorliegende Mikrosystem flexibel an die Form von Prothesen sowie die physiologischen Platzverhältnisse im Körper angepasst werden, so dass es nur minimalen  
15 Raum erfordert. Es lässt sich leicht mit Prothesen kombinieren, ohne dass deren Funktion beeinträchtigt wird. Selbstverständlich lässt sich das Mikrosystem mit entsprechend daran angebrachten Wirkstoffreservoirs auch separat, beispielsweise in Blutbahnen, einsetzen.  
20 Durch seine flexible Ausgestaltung kann es hierbei optimal an die jeweilige Umgebung angepasst werden.

Das Mikrosystem eignet sich besonders vorteilhaft für Anwendungen in Verbindung mit kleinen Prothesen, wie beispielsweise Stents, die in Gefäße wie die Blut-  
25 bahn, Herzarterien oder die Luftröhre eingesetzt werden. Gerade bei derartigen Anwendungen bereiten die bekannten Systeme des Standes der Technik aufgrund ihres nicht zu vernachlässigenden Platzbedarfs Probleme.

30

Die Elektroden können durch eine Elektronik angesteuert werden, die durch physiologische Ereignisse getriggert wird. Daher kann eine Wirkstofffreisetzung in Abhängigkeit von den physiologischen Erfordernissen

- 10 -

erfolgen. Eine Fehlauflösung aufgrund externer elektrischer oder magnetischer Felder kann ausgeschlossen werden. Durch eine reversible Ausgestaltung der Porenbildung in der elektroporösen Schicht, insbesondere einer Lipidmembran, kann die gesteuerte Wirkstoffabgabe aus einem einzelnen Depot wiederholt erfolgen. Die Materialien, die die Wirkstoffreservoirs beim vorliegenden Mikrosystem abdecken, gehen bei der Wirkstofffreisetzung nicht in die physiologische Umgebung über.

In einer besonders vorteilhaften Ausführungsform befindet sich die Schicht aus elektroporösem Material zwischen zwei Substraten mit entsprechenden Mikrospalten bzw. Mikrokanälen, deren Öffnungen übereinander liegen, so dass die Mikrospalte bzw. Mikrokanäle des einen Substrates mit den Mikrospalten bzw. Mikrokanälen des anderen Substrates jeweils eine einzigen Durchflussskanal bilden, dessen Durchfluss über die Schicht aus elektroporösem Material gesteuert werden kann. Diese Anordnung hat den Vorteil eines besseren Schutzes der Schicht aus elektroporösem Material. Weiterhin kann eine derartige Anordnung auf einfachere Weise, d.h. ohne Rücksicht auf die Schicht aus elektroporösem Material, an einer Prothese befestigt werden. Die Elektroden können in gleicher Weise wie bei einem einfachen Trägersubstrat auf das Substrat aufgebracht oder in dessen Oberfläche integriert sein. Hierbei können Elektroden in beiden Substraten vorgesehen sein oder auch nur in einem der beiden Substrate. Auch eine wechselseitige Anordnung, d.h. eine Elektrode auf einer Seite des Mikrospaltes in einem Substrat und die andere Elektrode auf der anderen Seite des Mikrospaltes im

anderen Substrat, ist denkbar. Für die Anordnung der Elektroden ist es bei der vorliegenden Erfindung lediglich erforderlich, dass über diese Elektroden das elektroporöse Material im Bereich der Mikrokanäle bzw. 5 Mikropalte mit einem ausreichend hohen elektrischen Feld beaufschlagbar ist, um durch eine Porenbildung eine Wirkstofffreisetzung ermöglichen zu können. Die genaue Anordnung der Elektroden zur Erzielung dieser Wirkung ist für die vorliegende Erfindung nicht 10 wesentlich und bleibt dem Fachmann überlassen.

Eine derartige Anordnung aus einer Schicht aus elektroporösem Material zwischen zwei Trägersubstraten lässt sich sehr vorteilhaft dadurch realisieren, dass ein entsprechend größeres Substrat mit der doppelten 15 Fläche der Einzelsubstrate hergestellt, zur Erzeugung der Mikrokanäle, Elektroden, Elektronik und elektroporösen Schicht bearbeitet und anschließend zusammen gefaltet wird.

20 Das Trägersubstrat muss nicht unbedingt aus einem Siliziumchip bestehen. Es kann beispielsweise auch aus einem Polyimidfilm gebildet werden, in den ein dünner Siliziumchip hybrid integriert wird.

Zur Erhöhung der Verträglichkeit des Träger- 25 substrates mit der physiologischen Umgebung kann dieses auf der mit dieser Umgebung in Kontakt kommenden Oberfläche mit einem biokompatiblen Material beschichtet werden.

In einer Weiterbildung des Mikrosystems werden die 30 Oberfläche des Trägersubstrates, die der elektroporösen Schicht gegenüber liegt und mit der physiologischen Umgebung in Kontakt kommt, sowie die Innenwände der Durchgangsöffnungen in besonderer Weise ausgestaltet.

- 12 -

Die Oberfläche der Öffnungsbereiche und der Innenwände der Öffnungen ist dabei so gestaltet, dass eine Zelladhäsion an der Oberfläche vermieden wird. Die Oberfläche zwischen den Öffnungen ist so gestaltet, dass  
5 Zellen adhärieren können. Dadurch wird einerseits ein Einwachsen von Zellen in die Öffnungen und so eine Schädigung der Lipidmembran vermieden und andererseits eine Fixierung des Systems erreicht. Die Oberflächenmodifizierung kann durch Nanostrukturierung und/oder  
10 durch Beschichtung mit einem geeignetem Material erfolgen.

Das vorliegende Mikrosystem lässt sich in sehr vorteilhafter Weise in Kombination mit einem Implantat  
15 einsetzen, in das Wirkstoffreservoirs eingearbeitet sind. Das Mikrosystem wird dabei derart an dem Implantat befestigt, insbesondere angeklebt, dass die Mikrospalte und/oder Mikrokanäle jeweils über Wirkstoffreservoirs liegen. Weiterhin werden die einzelnen  
20 Bereiche zwischen den Wirkstoffreservoirs zusätzlich durch das Mikrosystem abgedichtet. Durch Integration der Wirkstoffreservoirs in das Implantat lässt sich auf diese Weise eine sehr platzsparende Anordnung zur Wirkstofffreisetzung realisieren, da sich das  
25 vorliegende Mikrosystem flexibel an die Oberfläche des Implantates anpasst und nur eine sehr geringe Dicke aufweist.

Selbstverständlich lassen sich die Wirkstoffreservoirs auch beispielsweise als Festphase auf dem  
30 Implantat fixieren, auf die dann das vorliegende Mikrosystem aufgebracht wird.

Das vorliegende Mikrosystem sowie das Implantat mit einem derartigen Mikrosystem werden nachfolgend anhand von Ausführungsbeispielen in Verbindung mit den Figuren ohne Beschränkung des allgemeinen Erfindungs-  
5 gedankens nochmals kurz erläutert. Hierbei zeigen:

- Fig. 1 eine schematische Schnittdarstellung eines flexiblen Mikrosystems an einer Prothese gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden  
10 Erfindung;
- Fig. 2 ein Beispiel für die im Mikrosystem realisierte Elektrodensteuerung im Blockschaltbild;
- Fig. 3 ein Beispiel für das Mikrosystem zur kontrollierten Wirkstofffreisetzung in  
15 Schnittdarstellung (a) sowie im Layout (b);
- Fig. 4 ein Beispiel für das Mikrosystem in Kombination mit Wirkstoffreservoirs;
- Fig. 5 ein Beispiel für ein Mikrosystem gemäß einer  
20 weiteren Ausgestaltung der vorliegenden Erfindung mit eingeschlossenem Lipidfilm in schematischer Schnittdarstellung (a) sowie im Elektroden-Layout (b);
- Fig. 6 ein weiteres Beispiel für ein Mikrosystem  
25 gemäß der vorliegenden Erfindung mit eingeschlossenem Lipidfilm in schematischer Schnittdarstellung (a) sowie im Elektroden-Layout (b); und
- Fig. 7 zwei Beispiele für ein erfindungsgemäßes  
30 Mikrosystem mit eingebetteter Lipidschicht in Kombination mit Wirkstoffdepots.

### Wege zur Ausführung der Erfindung

Zur Herstellung eines Folienmikrosystems wie dem der vorliegenden Erfindung wird in diesem Beispiel ein  
5 Siliziumwafer als Ausgangsmaterial eingesetzt. Auf dem Wafer werden einzelne Chips 1 mit integriertem Schaltkreis 2, Elektrodenstrukturen 3 zur Erzeugung der elektrischen Felder, isolierte Metallbahnen 4 zur Realisierung der Empfängerspule und Anschlusspads in  
10 Standardhalbleitertechnologie realisiert. Ein entsprechendes Layout ist beispielsweise in Fig. 3b zu erkennen. Nach dem Aufbringen dieser Strukturen wird der Wafer durch Ätzen der Rückseite auf etwa 10 µm gedünnt. Um eine hohe Zuverlässigkeit der elektroni-  
15 schen Schaltung zu gewährleisten, werden die Bereiche, in denen sich die aktiven Schaltkreise 2 befinden, lediglich auf 80 µm gedünnt.

Danach wird auf der Waferoberseite photolithographisch eine Ätzmaske hergestellt und durch reaktives  
20 Ionenätzen die Mikropalte 5 erzeugt. Diese Mikropalte 5 haben im vorliegenden Beispiel Dimensionen von 100 µm x 1 µm.

Aus Fig. 3b ist zu erkennen, dass die Elektroden 3 jeweils beidseitig der Mikropalte 5 angeordnet sind.  
25 Die Mikropalte 5 selbst sind arrayförmig in festen Abständen zueinander auf dem Träger 1 verteilt.

Als Energiespeicher werden im vorliegenden Beispiel SMD-Kondensatoren 6 durch Löten mit den dafür  
30 vorgesehenen Anschlussflächen auf den Chips 1 verbunden. Um die Biostabilität und Biokompatibilität der aufgetragenen Strukturen sicherzustellen, wird die Rückseite des Wafers, die mit der physiologischen

- 15 -

Umgebung in direkten Kontakt kommt, durch Gasphasenabscheidung Parylene-beschichtet.

Das Aufbringen der elektroporösen Schicht 7 aus  
5 oxidiertem Cholesterol erfolgt nach dem Vereinzeln des  
Wafers zu einzelnen Chips. Die Beschichtung mit dem  
elektroporösen Material wird selektiv jeweils über den  
entsprechenden Mikrospalten 5 durchgeführt. Dazu wird  
der mit einer oder mehreren entsprechenden Öffnungen  
10 versehene Boden einer Schale zur Chipoberfläche  
justiert und an der entsprechenden Stelle, d.h. über  
den Mikrospalten, auf die Chipoberfläche gedrückt. In  
die Schale wird anschließend gelöstes oxidiertes  
Cholesterol gegeben. Das Lösungsmittel wird mit Hilfe  
15 eines Stickstoffstroms verdampft, so dass sich auf den  
durch die Öffnungen der Schale freiliegenden Bereichen  
der Chipoberfläche ein Film 7 aus oxidiertem  
Cholesterol bildet. Durch die geringe Öffnungsbreite  
der Mikrospalte werden diese vollständig durch diesen  
20 Film 7 bedeckt.

Das auf diese Weise entstandene flexible Mikrosystem kann anschließend mit der Oberseite, d.h. der Seite mit dem Film 7 aus oxidiertem Cholesterol, auf mit dem Wirkstoff gefüllte Reservoirs geklebt werden.  
25

Fig. 3a zeigt ein auf diese Weise hergestelltes Mikrosystem in Schnittansicht. In dem Schnitt sind die Elektroden 3 beidseitig der Mikrokanäle 5, das Träger-substrat 1, die Schicht 7 aus oxidiertem Cholesterol  
30 sowie ein Chipkleber 8 zur Befestigung des Mikrosystems auf Wirkstoffreservoirs zu erkennen. Durch die Ansteuerung des Films 7 aus oxidiertem Cholesterol über die jeweils beidseitig angeordneten Elektroden 3 lässt



- 16 -

sich der Mikropalt 5 für die Wirkstoffe durchgängig machen, so dass über diese Ansteuerung eine kontrollierte Wirkstofffreisetzung bewirkt werden kann. Sowohl die Triggersignale zur Ansteuerung des integrierten Schaltkreises 2 wie auch eine Energiezufuhr zum Aufladen des Kondensators 6 können über die integrierte Spule 4 von außerhalb des Körpers erfolgen, in den ein derartiges Mikrosystem eingebracht wird.

Fig. 1 zeigt eine schematische Schnittdarstellung eines flexiblen Folienmikrosystems wie dem der Fig. 3 zur kontrollierten Wirkstofffreisetzung in einer Prothese 9. In der Prothese 9 sind im vorliegenden Beispiel Wirkstoffreservoirs 10 eingearbeitet, in denen sich der Wirkstoff befindet. Das Mikrosystem wird in diesem Beispiel auf die Innenseite dieser Prothese 9 aufgeklebt, um auf diese Weise die Wirkstoffreservoirs über den Kleber 8 gegeneinander sowie gegen die Umgebung abzudichten. Durch Ansteuerung der elektroporösen Schicht 7 über die Elektroden 3 werden die Mikropalte 5 für den Wirkstoff freigegeben, so dass dieser aus den Wirkstoffreservoirs 10 in die Umgebung abgegeben werden kann. Die in das flexible Trägersubstrat 1 integrierte Elektronik 2 ist in dieser Darstellung nicht zu erkennen.

Fig. 2 zeigt beispielhaft ein Blockschaltbild für die im vorliegenden Mikrosystem realisierbare Elektrodensteuerung. Die eigentliche Steuerung befindet sich im integrierten Schaltkreis 2. Über diesen werden die Elektroden 3 mit einer gewünschten Spannung bzw. einer Spannung mit einem bestimmten zeitlichen Verlauf beaufschlagt. Eine Triggerung des integrierten Schalt-

- 17 -

kreises 2 von außen kann über einen Biosensor, einen  
Programmspeicher oder eines Anschluss 11 für ein  
Triggersignal erfolgen. Weiterhin ist der integrierte  
Schaltkreis 2 mit einer Spannungsquelle 12 sowie einem  
5 Energiespeicher 13 bzw. einem Anschluss für den  
Energiespeicher verbunden. Die Energie bzw. Spannungs-  
versorgung kann über eine entsprechende Empfängerspule  
realisiert werden, wie dies bereits vorangehend  
erläutert wurde.

10

Fig. 4 zeigt ein Beispiel, bei ein Mikrosystem wie  
das der Fig. 3 auf einem Träger 15 mit Wirkstoff-  
reservoirs aufgebracht ist. Die Verbindung zwischen dem  
Mikrosystem und dem Träger 15 kann beispielsweise über  
15 einen Chipkleber 8 erfolgen, der gleichzeitig die  
Abdichtung des Systems nach außen bewirkt.

In einem in der Figur gezeigten Ausschnitt dieses  
Mikrosystems sind ebenfalls Bereiche 17 an der  
Oberfläche des Trägersubstrates 1 zu erkennen, die ein  
20 Anhaften von Zellen begünstigen, sowie Bereiche 18, die  
das Anhaften gerade verhindern sollen. Durch diese  
Ausgestaltung der Oberfläche wird einerseits ein  
Einwachsen von Zellen in die Öffnungen 5 verhindert und  
so eine Schädigung der Lipidmembran vermieden und  
25 andererseits eine Fixierung des Systems im Körper durch  
Anwachsen der Zellen in den Bereichen 17 erreicht.

Die Figuren 5 bis 7 zeigen beispielhafte Aus-  
führungsformen eines Mikrosystems, bei denen ein  
30 Lipidfilm 7 zwischen zwei Substraten 1, 14 einge-  
schlossen ist. Beide Substrate 1 und 14 sind in diesen  
Beispielen als Siliziumstrukturen ausgebildet. Durch  
diese Anordnungen wird zum einen der Lipidfilm 7

- 18 -

geschützt und zum anderen das Aufkleben des Mikro-  
systems auf Wirkstoffdepots wesentlich vereinfacht.  
Weiterhin können die Elektroden 3 beidseitig des  
Lipidfilms 7 realisiert werden, wodurch der elektrische  
5 Feldverlauf im Lipidfilm optimiert werden kann.

Zur Herstellung einer derartigen Struktur wird  
eine Siliziumstruktur mit einem Layout, wie sie in den  
Fig. 5b und 6b dargestellt ist, erzeugt. Fig. 5b zeigt  
10 hierbei ein Substrat 16, auf dem symmetrisch die  
Elektroden 3 aufgebracht sowie die Mikrospalte 5  
eingesägt sind. Weiterhin ist in dieser Layout-Ansicht  
die integrierte Elektronik 2 zu erkennen.

Die Herstellung einer derartigen Struktur kann mit  
15 einem Verfahren erfolgen, wie dies im Zusammenhang mit  
Fig. 3 bereits erläutert wurde. Nach der Herstellung  
dieser Struktur wird sie an der gestrichelt dargestel-  
lten Linie gefaltet, so dass die entsprechenden Mikro-  
kanäle 5 übereinander zu liegen kommen. Hierdurch lässt  
20 sich eine Struktur mit beidseitig des Lipidfilms  
angeordneten Elektroden realisieren, wie sie in Fig. 5a  
in Schnittdarstellung zu erkennen ist. Die beiden  
Hälften des Substrates 16 werden über einen Chipkleber  
8 zusammengehalten, nachdem eine Hälfte selektiv in der  
25 beschriebenen Weise mit einem Lipidfilm 7 beschichtet  
wurde.

Neben der in Fig. 5 gezeigten Anordnung mit vier  
Elektroden 3 im Bereich jedes Mikrospaltes 5 kann  
30 beispielsweise auch eine Anordnung realisiert werden,  
wie sie in Fig. 6 zu erkennen ist. Hier erfolgt die  
Herstellung des Mikrosystems in gleicher Weise wie bei  
Fig. 5 mit der Ausnahme, dass in jeder Hälfte des

Substrates 16 jeweils nur eine Elektrode 3 an jedem Mikrokanal 5 angeordnet ist. Durch entsprechende Anordnung kann durch Falten dieses Substrates eine Struktur realisiert werden, bei der die beidseitig der Mikrokanäle angeordneten Elektroden jeweils wechselseitig am Lipidfilm 7 vorliegen (vgl. Fig. 6a). Durch die Anordnung der Elektroden kann ein gegenüber der Ausführungsform der Fig. 5 geänderter Feldverlauf im Lipidfilm 7 erzeugt werden.

10

Fig. 7 zeigt schließlich eine Anordnung einer Struktur wie die der Fig. 5 oder 6 auf den entsprechenden Wirkstoffreservoirs 10. Bei der Ausführungsform der Fig. 7a ist das Mikrosystem auf einem Träger 15 mit Wirkstoffreservoirs 10 aufgeklebt. Die entsprechenden Mikrokanäle 5 befinden sich hierbei jeweils über den Wirkstoffreservoirs 10.

Das Wirkstoffdepot 10 kann auch als Polymerfilm ausgeführt sein, auf den das Mikrosystem ebenfalls vorzugsweise aufgeklebt wird. Der Polymerfilm enthält die abzugebenden Wirkstoffe und gibt diese mit einer definierten Rate durch die Mikrokanäle 5 ab (Fig. 7b).

Alternativ zu monolithisch integrierten Siliziumstrukturen, wie sie in den vorangegangenen Beispielen gezeigt wurden, kann das Foliensystem auch mit anderen flexiblen Trägermaterialien, beispielsweise Polyimid, realisiert werden. Die elektronische Steuerschaltung wird in diesem Fall separat als Siliziumschaltkreis hergestellt und in das Foliensystem hybrid integriert.

**BEZUGSZEICHENLISTE**

|    |  |
|----|--|
| 1  | Trägersubstrat bzw. Siliziumchip                           |
| 2  | Integrierte Elektronik                                     |
| 3  | Elektroden   |
| 4  | Empfängerspule   |
| 5  | Mikrospalte bzw. Mikrokanäle                               |
| 6  | Kondensator  |
| 7  | Elektroporöse Schicht bzw. Film                            |
| 8  | Chipkleber   |
| 9  | Prothese   |
| 10 | Wirkstoffreservoir   |
| 11 | Anschluss für Triggersignal                                |
| 12 | Spannungsanschluss   |
| 13 | Energiespeicher  |
| 14 | Zweites Trägersubstrat                                     |
| 15 | Träger mit Wirkstoffreservoirs                             |
| 16 | Substrat   |
| 17 | Oberflächenbereich, der ein Anhaften von Zellen begünstigt |
| 18 | Oberflächenbereich, der ein Anhaften von Zellen verhindert |

Patentansprüche

1.    Mikrosystem zur Kontrolle der Wirkstoffabgabe aus  
      einem Wirkstoffreservoir, mit  
      - einem dünnen Trägersubstrat (1), das aus einem  
5       für den Wirkstoff undurchlässigen Material besteht  
      und  
      eine oder mehrere Durchgangsöffnungen (5) für den  
      Wirkstoff aufweist,  
      - mehreren im Bereich der Durchgangsöffnungen (5)  
10       angeordneten Elektroden (3), und  
      - einer in das Trägersubstrat (1) integrierten  
      Elektronik (2) zur Ansteuerung der Elektroden (3),  
      dadurch gekennzeichnet,  
      dass das Trägersubstrat (1) mechanisch flexibel  
15       ausgestaltet ist und die Durchgangsöffnungen (5)  
      als Mikrokanäle und/oder Mikrospalte mit jeweils  
      beidseitig angeordneten Elektroden (3) ausgebildet  
      und auf einer Seite des Trägersubstrates (1) von  
      einer Schicht (7) aus einem elektroporösen  
20       Material überdeckt sind.
2.    Mikrosystem nach Anspruch 1,  
      dadurch gekennzeichnet,  
      dass die Mikrokanäle und/oder Mikrospalte (5) eine  
25       Öffnungsbreite von  $\leq 10 \mu\text{m}$  aufweisen.
3.    Mikrosystem nach einem der Ansprüche 1 oder 2,  
      dadurch gekennzeichnet,  
      dass die Schicht (7) aus elektroporösem Material  
30       zwischen dem Trägersubstrat (1) und einem weiteren

- 22 -

- Substrat (14) eingeschlossen ist, das in gleicher Weise wie das Trägersubstrat (1) mechanisch flexibel ausgestaltet und mit Mikrokanälen und/oder Mikropalten (5) versehen ist, wobei die
- 5 Mikrokanäle und/oder Mikropalte (5) des weiteren Substrates (14) derart angeordnet sind, dass sie den Mikrokanälen bzw. Mikropalten (5) des Trägersubstrates (1) gegenüber liegen.
- 10 4. Mikrosystem nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Anordnung aus Trägersubstrat (1) und weiterem Substrat (14) durch Faltung eines einzigen Substrates (16) gebildet ist.
- 15 5. Mikrosystem nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, dass auf dem weiteren Substrat (14) jeweils beidseitig der Mikrokanäle und/oder Mikropalte
- 20 (5) Elektroden (3) angeordnet sind.
6. Mikrosystem nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Elektroden (3) mit der Schicht (7) aus
- 25 elektroporösem Material in Kontakt sind.
7. Mikrosystem nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Elektroden (3) in das Trägersubstrat (1)
- 30 und gegebenenfalls das weitere Substrat (14) integriert sind.

8. Mikrosystem nach einem der Ansprüche 1 bis 7,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass die Schicht (7) aus elektroporösem Material  
zumindest Bereiche der Elektroden (7) überdeckt.
- 5
9. Mikrosystem nach einem der Ansprüche 1 bis 8,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass die Mikrokanäle und/oder Mikrospalte (5)  
arrayförmig im Trägersubstrat (1) angeordnet sind.
- 10
10. Mikrosystem nach einem der Ansprüche 1 bis 9,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass die Schicht (7) aus elektroporösem Material  
in Bereichen zwischen den Mikrokanälen und/oder  
15 Mikrospalten (5) auf dem Trägersubstrat (1)  
unterbrochen ist.
11. Mikrosystem nach einem der Ansprüche 1 bis 10,  
dadurch gekennzeichnet,  
20 dass Bereiche des Trägersubstrats (1) und  
gegebenenfalls des weiteren Substrats (14) mit  
biokompatiblen Material beschichtet sind.
12. Mikrosystem nach einem der Ansprüche 1 bis 11,  
25 dadurch gekennzeichnet,  
dass auf der Seite des Trägersubstrates (1), die  
der elektroporösen Schicht (7) gegenüber liegt,  
Bereiche (17) der Oberfläche zwischen den Mikro-  
kanälen und/oder Mikrospalten (5) so ausgestaltet  
30 oder beschichtet sind, dass Zellen daran  
adhärieren können, und unmittelbar an die  
Mikrokanäle und/oder Mikrospalte (5) angrenzende  
Oberflächenbereiche (18) sowie die Innenwände der



Mikrokanäle und/oder Mikrospalte (5) so ausgestaltet oder beschichtet sind, dass eine Zelladhäsion vermieden wird.

- 5    13.    Mikrosystem nach einem der Ansprüche 1 bis 12,  
         dadurch gekennzeichnet,  
         dass das Trägersubstrat (1) und gegebenenfalls das  
         weitere Substrat (14) durch ein gedünntes Si-  
         Substrat gebildet werden.
- 10    14.    Mikrosystem nach einem der Ansprüche 1 bis 12,  
         dadurch gekennzeichnet,  
         dass das Trägersubstrat (1) und gegebenenfalls das  
         weitere Substrat (14) durch einen Polyimidfilm  
15    gebildet werden.
15.    Mikrosystem nach einem der Ansprüche 1 bis 14,  
         dadurch gekennzeichnet,  
         dass das Trägersubstrat (1) und gegebenenfalls das  
20    weitere Substrat (14) eine Dicke von  $\leq 80 \mu\text{m}$   
         aufweisen.
16.    Mikrosystem nach einem der Ansprüche 1 bis 15,  
         dadurch gekennzeichnet,  
25    dass ein Biosensor in das Trägersubstrat (1)  
         integriert oder auf dieses aufgebracht ist, über  
         den die Elektronik (2) getriggert wird.
17.    Mikrosystem nach einem der Ansprüche 1 bis 15,  
30    dadurch gekennzeichnet,  
         dass ein Programmspeicher in das Trägersubstrat  
         (1) integriert oder auf dieses aufgebracht ist,  
         über den die Elektronik (2) getriggert wird.

- 25 -

18. Mikrosystem nach einem der Ansprüche 1 bis 15,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass eine Empfängerantenne (4) zum Empfang von  
5 Triggersignalen in das Trägersubstrat (1)  
integriert oder auf dieses aufgebracht und mit der  
Elektronik (2) verbunden ist.
19. Mikrosystem nach einem der Ansprüche 1 bis 18,  
10 dadurch gekennzeichnet,  
dass eine Empfängerspule (4) zur drahtlosen  
Spannungsversorgung in das Trägersubstrat (1)  
integriert oder auf dieses aufgebracht und mit der  
Elektronik (2) verbunden ist.
- 15 20. Mikrosystem nach einem der Ansprüche 1 bis 19,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass ein Energiespeicher (6, 13) in das  
Trägersubstrat (1) integriert oder auf dieses  
20 aufgebracht und mit der Elektronik (2) verbunden  
ist.
21. Implantat mit einem Mikrosystem gemäß einem oder  
mehreren der vorangehenden Ansprüche mit  
25 Wirkstoffreservoirs (10), die an oder in einer  
Oberfläche des Implantats (9) fixiert sind und  
durch das am Implantat (9) befestigte Mikrosystem  
vollständig abgedeckt werden, wobei die Mikro-  
spalten und/oder Mikrokanäle (5) jeweils über den  
30 Wirkstoffreservoirs (10) liegen.
22. Implantat nach Anspruch 21,  
dadurch gekennzeichnet,

- 26 -

dass die Wirkstoffreservoirs als Vertiefungen in der Oberfläche des Implantats gebildet werden, die den Wirkstoff aufnehmen.

- 5    23.    Implantat nach Anspruch 21,  
          dadurch gekennzeichnet,  
          dass die Wirkstoffreservoirs (10) durch eine auf  
          die Oberfläche des Implantats (9) aufgebrachte  
          Festphase des Wirkstoffes oder eines den Wirkstoff  
10        abgebenden Materials gebildet werden.
24.    Implantat nach einem der Ansprüche 21 bis 23,  
          dadurch gekennzeichnet,  
          dass das Implantat (9) ein Herzkatheder oder ein  
15        Stent ist.

International Publication No. WO 02/056862 A2

---

Job No.: 6234-89423

Ref.: 17509-0001

Translated from German by the Ralph McElroy Translation Co.  
910 West Avenue, Austin, Texas, 78701

INTERNATIONAL PATENT OFFICE  
WORLD ORGANIZATION FOR INTELLECTUAL PROPERTY

International patent published on  
the basis of the Patent Cooperation Treaty  
INTERNATIONAL PUBLICATION NO. WO 02/056862 A2

|  |                   |
|--|-------------------|
| International Patent Classification <sup>7</sup> : | A 61 K 9/00       |
| International Filing No.:                          | PCT/DE01/04874    |
| International Filing Date:                         | December 20, 2001 |
| International Publication Date:                    | July 25, 2002     |
| Priority   |                   |
| Date:  | December 20, 2000 |
| Country:   | DE                |
| No.:   | 100 63 612.8      |
| Filing Language:                                   | German            |
| Language of Publication:                           | German            |

MICROSYSTEM FOR CONTROLLED DISPENSATION OF AN ACTIVE  
SUBSTANCE FROM A RESERVOIR

|   |  |
|---|--|
| Inventors; and<br>Inventors/Applicants (only for US): | Hagen Thielecke [DE/DE]<br>Hasseler Chaussee 23<br>66386 St. Ingbert (DE)<br><br>Andrea Robitzki [DE/DE]<br>Brunhildstr. 8<br>68519 Viernheim (DE) |
| Applicant (for all designated<br>states except US):   | Fraunhofer-Gesellschaft zur<br>Förderung der Angewandten<br>Forschung e.V. [DE/DE]<br>Leonrodstrasse 54<br>80636 Munich (DE)                       |

Agent: Roland Gagel  
Landsberger Str. 480a  
81241 Munich (DE)

Designated States (national): CN, JP, US

Designated States (regional): European Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

**Published**

- Without International Search Report, must be republished after the report is received.

For an explanation of the two-letter codes and the other abbreviations, please refer to the explanations ("Reference Notes on Codes and Abbreviations") at the beginning of each regular edition of the PCT Bulletin.

**Abstract:** The invention relates to a microsystem for controlling the release of an active substance from a reservoir, comprising a thin carrier substrate (1) which is made of a material which is impermeable with respect to the active substance and has one or more through openings (5) for the active substance. Several electrodes (3) are arranged in the region of the through openings (5) and can be controlled by means of an electronic system (2) which is integrated into the carrier substrate (1). The through openings (5) are embodied in the form of microgaps and/or microchannels respectively comprising electrodes (3) on both sides and covered by a layer (7) of an electroporous material on one side of the carrier substrate. The microsystem can be used advantageously for controlled release of an active substance in applications where space requirements are critical.

**Technical application field**

The present invention relates to a microsystem for controlling the dispensation or release of an active substance from an active substance reservoir, with a thin carrier substrate which consists of a material which is impermeable with respect to the active substance and which presents one or more through openings for the active substance, several electrodes arranged in the area of the through openings, as well as an electronic system integrated in the carrier substrate for controlling the electrodes. The invention, moreover, relates to medical implants with such a microsystem.

The controlled or managed local in vivo release of active substances in the body of a patient is of great significance in the treatment of diseases and in reducing side effects when using implants. Medical implants frequently cause adverse reactions such as, for example, infections in the human body, which can be caused by damage to the epithelium, by encouraging growth of microorganisms, or by influencing the immune system or by contaminated implants. The risk of adverse reactions of the body can be minimized by the incorporation of miniaturized devices in the implants which release, for example, appropriate active substances to prevent infections. There is also a demand for controlled local release of drugs in the treatment of certain diseases, for example, in tumor control.

Microsystems, such as that of the present invention, are particularly suitable because of their small dimensions for use in the local and controlled release of an active substance in human bodies.

#### State of the art

The controlled release of active substance in the human body over a certain time period is currently carried out using different systems. It is known to incorporate active substances in a polymer, from which they diffuse over a certain period of time. Furthermore, polymers can be used which effect a controlled degradation, over a predetermined time period, of active substances in the body. With the aid of these systems, the active substance concentration can be maintained in the desired therapeutic range using only one dose. In implantations, the systems make it possible to restrict the release of active substances to certain body parts, so that the required quantity of systemic drugs is reduced, and the degradation of larger quantities of active substance by the body is prevented.

A review of the known systems for the controlled release of active substances is given, for example, in the article by J. M. Schierholz et al., "Sophisticated Medical Devices as Local Drug-Delivery Systems," *Med. Device Technol.* 11, 12-17 (2000).

However, a multitude of clinical situations exist where the release, at a constant rate over time, of active substances is no longer sufficient. Examples of such situations are the release of insulin in patients with diabetes mellitus, antierythema agents in patients with heart rhythm disorders, gastric acid inhibitors to treat tumors, nitrides for patients with angina pectoris, as well as the use of selective  $\beta$ -receptor blockers, for birth control, for hormone replacement, for immunization and for cancer therapy. In such applications, the course over time of the release of the active substance must be such that it can be adjusted in a targeted manner to the physiological requirements.

To improve the control of the release of active substance, in particular to carry out a release which can be actively controlled, polymers have been developed which can be controlled by external influences, such as ultrasound, electric or magnetic fields, light, enzymes, pH and temperature changes for the controlled release of the active substances incorporated therein. A review of such systems is given, for example, in the article by J. Kost et al., "Responsive Polymer Systems for Controlled Delivery of Therapeutics," *Trends Biotechnol.* 10, 127-131 (1992).

A widespread drawback of these polymer-based systems, however, consists of their partially deficient biocompatibility and undesired toxicity, relatively slow reaction time to stimuli, limited lifespan, as well as the fact that, in many cases, the reproducibility of the active

substance decrease is insufficient. Furthermore, the delivery of quantities of active substance, which are of relevance in practice, is made difficult because of the limited uptake capacity of the polymers.

In US 4,003,779, US 4,146,029, US 3,692,027 and US 4,360,019, microsystems for the controlled release of active substances are described which use mechanical systems, in particular miniaturized, electrically driven components for the release of active substance from a reservoir. It is precisely the reliability of the release of active substance in the case of small quantities which still presents problems in such mechanical systems.

An additional mechanism for the controlled release of active substances from an active substance reservoir is described in US 5,556,528. This patent uses a microsystem in the form of a nanoporous membrane made, for example, of P2VB, onto which an active control structure in the form of a thin layer made of molecules with a dipole moment larger than 5 debye has been applied. This thin control layer has the property that its permeability with respect to the active substances to be released changes as a function of the electrical field strength which works in the opposite direction. This effect, which is known as electroporation in the field of cell research, makes it possible to render the control layer permeable or impermeable with respect to the active substances by means of an electrical control. The underlying principle can be obtained, for example, from the publication by P. F. Lurquin, "Gene Transfer by Electroporation," *Mol. Biotechnol.* 7, 5-35 (1997).

A concrete embodiment of the functional microsystem for use in the human body based on the principle of electroporation cannot, however, be obtained from US 5,556,528.

US 5,797,898 describes a microsystem made of a planar microchip in which cavities are etched as active substance reservoirs. The active substance reservoirs are closed with reservoir caps, which are made of electrically conducting layers and which undergo electrochemical decomposition when an electric potential is applied to them. The microchip disclosed as an embodiment example has a thickness of 300  $\mu\text{m}$  and contains several active substance reservoirs having opening surfaces of 30 x 30  $\mu\text{m}$ , which are arranged in an array pattern. An electronic system is incorporated in the microchip for controlling the electrically conducting layers, which are formed as electrodes, to close the microreservoir. Such a microsystem can be implemented with known techniques of semiconductor technology.

By controlling the corresponding electrodes, the electrically conducting reservoir caps can be caused to decompose, in a targeted manner, so that the active substance located under it, in the active substance reservoir, can be released. However, it is not possible to carry out a repeated controlled release of active substance from a single reservoir using this technique. To achieve that purpose, a multitude of different reservoirs must be provided, which can then be



opened in succession, in accordance with the desired release of active substance. An additional drawback of these microsystems consists in that the material of the reservoir caps, during the decomposition, is released into the physiological environment. Because of the multitude of reservoirs which are required for repeated controlled release of active substance, and because of the relatively rigid structure of this microsystem, its utilization encounters problems when carried out in situations where there are critical space requirements, for example, in connection with small prostheses or in certain body regions, such as the brain.

The objective of the present invention consists in providing a microsystem, as well as the design of an implant with a microsystem, which allow an event-controlled in vivo release of active substances, even in applications with very critical space requirements.

#### Presentation of the invention

The problem is solved with the microsystem and the implant according to Patent Claim 1 or 21. Advantageous embodiments of the microsystem as well as of the implant constitute the object of the subclaims.

The present microsystem consists of a thin, mechanically flexible carrier substrate which consists of a material which is impermeable with respect to the active substance and which presents one or more through openings for the active substances. The through openings are designed as microchannels and/or microgaps and they are covered on one side of the carrier substrate with a layer which is made of an electroporous material. On both sides of the microchannels and/or microgaps, electrodes are formed which can be controlled by an electronic system which is incorporated in the carrier substrate.

The electroporous material consists advantageously of a lipid film, in which pores can be reversibly generated by the application of an electrical field, which pores are permeable with respect to the active substances to be released. The microchannels and/or microgaps have dimensions which are such that they allow, on the one hand, the passage of the active substances, and, on the other hand, an overlapping with a cohesive lipid film. It is preferred for these microgaps or microchannels to have an opening width of at most 10  $\mu\text{m}$ .

The carrier substrate preferably consists of a diluted silicon substrate, into which the microgaps and/or microchannels have been etched. To achieve a sufficient flexibility of this carrier substrate, the thickness achieved in the end is less than approximately 80  $\mu\text{m}$ . Here the electrodes are preferably applied in the form of thin electrode areas onto the carrier substrate or integrated in its surface, where the layer which is made of electroporous material is applied onto these electrodes, or areas thereof. Such a construction can be carried out with known techniques of semiconductor technology, in a simple manner.

The present microsystem, which is referred to as a film system below, because of its small thickness and a high flexibility, is applied onto active substance reservoirs, which can be incorporated, for example, in prostheses, in such a manner that the film structure seals the active substances from the physiological environment. Besides the active substance reservoir which is integrated in the implants, such reservoirs can naturally also be applied in the form of a solid layer to the film system.

Through the electrodes, and with the electronic system which is integrated in the system, it is possible to apply an electrical field to the layer made of electroporous material, which field reversibly generates pores in those areas of the layer in which there are microgaps. As a function of the temporal variation of the field strength versus time, and the type of electroporous material, the pores either have a limited lifespan or they are permanent. As long as the pores are generated, active substances are released from the reservoirs through the pores into the physiological environment. When the electrical fields are switched off, the pores close, and the release of active substance is interrupted.

The control of the electric potential which is applied to the electrodes by the electronic system can be triggered by different components. In one embodiment this purpose can be fulfilled by a biosensor which generates the trigger signal as a function of the concentration of certain active substances in the environment. Furthermore, the control signals can be transmitted to the electronic system via telemetry or using appropriate software with a predetermined program course, where the software can be provided in a program storage device integrated in the carrier substrate. The biosensor, as well as connections for trigger signals, can be directly attached to the microsystem or integrated in it.

The power supply for the electronic system can be achieved, for example, by a wireless method using an inductive process with a transmission coil which is external to the body. The receiving coil can be integrated in the film system, or it can be designed as a separate unit. To ensure a continuous power supply and to make available the energy required for the generation of the electrical fields above the electroporous layer, an energy storage device can also be provided on the film system. For example, this energy storage device can be continuously charged via appropriate coils by induction from the exterior, so that it can deliver the entire output in the case of energy consumption over a short period of time.

Because of its flexible design, the present microsystem design can be adapted in a flexible manner to the shape of prostheses and to the physiological space requirements in the body, so that it needs only a minimum amount of space. It can readily be combined with prostheses without negative effect on their function. Naturally, the microsystem can also be inserted, appropriately equipped with an active substance reservoir, separately, for example, in

the blood stream. As a result of its flexible design, it can be optimally adapted to a given environment in the process.

The microsystem is particularly advantageous for applications in connection with small prostheses, such as, for example, stents which are inserted into vessels of the blood stream, cardiac arteries or the airways. It is precisely in such applications that the known systems of the state of the art present problems because of the space requirement, which cannot be ignored.

The electrodes can be controlled by an electronic system which is triggered by physiological events. Therefore, active substance can be released as a function of the possible physiological requirements. An erroneous triggering due to external electrical or magnetic fields can be ruled out. As a result of a reversible design of the pores in the electroporous layer, in particular in a lipid membrane, the controlled release of active substance can be carried out repeatedly from a single reservoir. The materials which cover the active substance reservoirs in the present microsystem are not released into the physiological environment during the release of active substance.

In a particularly advantageous embodiment, the layer made of electroporous material is located between substrates with corresponding microgaps or microchannels whose openings are located above each other, so that the microgaps or microchannels of one substrate in each case form a single flow channel with the microgaps or microchannels of the other substrate, whose flow can be controlled via the layer made of electroporous material. This arrangement has the advantage of providing improved protection for the layer made of electroporous material. Furthermore, such an arrangement can be attached in a simple manner to a prosthesis, that is without taking into account the layer made of electroporous material. The electrodes can be applied, in the same manner as in the case of a simple carrier substrate, to the substrate or integrated in its surface. Here, electrodes can be provided in both substrates or in only one of the two substrates. Such an alternate arrangement is conceivable, for example, one electrode on one side of the microgap in one substrate and the other electrode on the other side of the microgap in the other substrate. For the arrangement of the electrodes, according to the present invention, it is only required that a sufficiently strong electrical field can be applied, through these electrodes, to the electroporous material in the area of the microchannels or microgaps to be able to allow the release of active substance by pore formation. The exact arrangement of the electrodes for achieving this effect is not essential for the present invention and it is left up to the discretion of the person skilled in the art.

Such an arrangement consisting of a layer made of electroporous material, and located between two carrier substrates, can be very advantageously achieved by manufacturing an appropriately larger substrate with twice the surface area of the individual substrates, by

machining it to produce the microchannels, electrodes, electronic system and electroporous layers, and then by folding it together.

The carrier substrate does not necessarily have to consist of a silicon chip. For example, it can also be formed of a polyimide film, in which a thin silicon chip hybrid is integrated.

To increase the compatibility of the carrier substrate with the physiological environment, the latter substrate can be coated with the biocompatible material on the surface which comes in contact with this environment.

In a variant of the microsystem, the surface of the carrier substrate which is opposite the electroporous layer and which comes in contact with the physiological environment, as well as the internal walls of the through openings are designed in a special manner. The surfaces of the opening areas and of the internal walls of the opening are here designed in such a manner that cell adhesion to the surface is prevented. The surface between the opening is designed in such a manner that the cells can adhere. As a result, one prevents, on the one hand, the growth of cells into the openings and thus damage to the lipomembrane, and one achieves, on the other hand, a fixation of the system. The surface modification can be carried out by nanostructuring and/or coating with an appropriate material.

The present microsystem can be used to great advantage in combination with an implant into which the active substance reservoir is incorporated. The microsystem is here fixed in such a manner to the implant, in particular glued to it, that the microgaps and/or microchannels in each case are located above the active substance reservoir. Furthermore, the individual areas between the active substance reservoirs are additionally sealed off by the microsystem. By the integration of the active substance reservoirs in the implant it is thus possible to achieve an arrangement, which is highly space saving, for release of active substance because the present microsystem can be flexibly adapted to the surface of the implant and it presents only a very small thickness.

Naturally, the active substance reservoirs can also be fixed, in the form of a solid phase, to the implant, to which the present microsystem is then applied.

The present microsystem as well as the implant with such a microsystem are again described briefly below with reference to embodiment examples in connection with the figures, without, however, limiting the general inventive idea. In the drawings:

Figure 1 shows a schematic cross-sectional representation of a flexible microsystem on a prosthesis according to an embodiment of the present invention;

Figure 2 shows an example of the electrode control, in the form of a schematic, which is implemented in the microsystem;

Figure 3 shows an example of the microsystem for controlled release of active substance, in a cross-sectional representation (a) as well as in a layout (b);

Figure 4 shows an example of the microsystem in combination with active substance reservoirs;

Figure 5 shows an example of a microsystem according to an additional variant of the present invention with enclosed lipid film, in a schematic cross-sectional representation (a) as well as in an electrode layout (b);

Figure 6 shows an additional example of a microsystem according to the present invention with enclosed lipid film, in schematic cross-sectional representation (a) as well as in an electrode layout (b); and

Figure 7 shows two examples of a microsystem according to the invention with embedded lipid layer in combination with active substance reservoirs.

#### Procedures for carrying out the invention

For the manufacture of a film microsystem like the one of the present invention, a silicon wafer is used as the starting material in this example. Individual chips 1 with integrated circuit 2, electrode structures 3 for the generation of electrical fields, insulated metal tracks 4 for constructing the receiver coil and connection pads are manufactured on the wafer, using standard semiconductor technology. A corresponding layout can be seen, for example, in Figure 3b. After the application of these structures, the wafer thickness is reduced by etching of the back side to approximately 10  $\mu\text{m}$ . To guarantee a high reliability of the electronic circuit, the areas in which the active circuits 2 are located are only thinned to 80  $\mu\text{m}$ .

Then, on the top side of the wafer, an etching mask is prepared by photolithography, and the microgap 5 is produced by reactive ionic etching. This microgap 5 has the dimensions 100  $\mu\text{m}$  x 1  $\mu\text{m}$  in the present example.

From Figure 3b it can be seen that the electrodes 3 in each case are arranged on both sides of the microgap 5. The microgaps 5 themselves are distributed in an array pattern at fixed intervals to each other on the carrier 1.

As energy storage device, in the present example, SMD capacitors 6 are connected by soldering to the connection surfaces which are provided for that purpose on the chips 1. To ensure the biostability and the biocompatibility of the applied structures, the back side of the wafer, which comes in direct contact with the physiological environment, is coated with parylene by gas phase deposition.

The application of the electroporous layer 7 made of oxidized cholesterol is carried out after separation of the wafer into individual chips. The coating with the electroporous material is carried out selectively in each case above the corresponding microgaps 5. For this purpose, the bottom of a dish, which is provided with one or more corresponding openings, is adjusted with

respect to the chip surface and at the corresponding places; that is, above the microgaps, they are pressed onto the chip surface. Then, dissolved oxidized cholesterol is introduced into the dish. The solvent is evaporated by means of a nitrogen flow so that a film 7 made of oxidized cholesterol forms on the exposed areas of the chip surface, which are exposed as a result of the openings in the dish. As a result of the small opening width of the microgap, the latter are completely covered by this film 7.

The flexible microsystem which has been produced in this manner can then be glued by the top side, that is the side with the film 7 made of oxidized cholesterol, to the reservoir filled with the active substance.

Figure 3a shows a cross section of a microsystem manufactured in this manner. In the cross section, one can see the electrodes 3 on both sides of the microchannels 5, the carrier substrate 1, the layer 7 made of oxidized cholesterol, and a chip adhesive 8 for the attachment of the microsystem to the active substance reservoir. By controlling the film 7 made of oxidized cholesterol via the electrodes 3, which in each case are arranged on both sides, it is possible to make the microgap 5 permeable with respect to the active substances, so that a controlled release of active substance can be affected by this control. Both the trigger signals for controlling the integrated circuit 2 as well as the energy supply to charge the capacitor 6 can be achieved through the integrated coil 4 from outside the body, into which such a microsystem has been introduced.

Figure 1 shows a schematic cross-sectional representation of a flexible film microsystem like that of Figure 3 for the controlled release of active substance in a prosthesis 9. In the present example, active substance reservoirs 10 are incorporated in the prosthesis 9, in which the active substance is located. The microsystem, in this example, is glued to the internal side of this prosthesis 9 to seal, in this manner, the active substance reservoirs from each other and from the environment by means of the adhesive 8. By controlling the electroporous layer 7 via the electrodes 3, the microgaps 5 are released for the active substance, so that the latter can be released from the active substance reservoir 10 into the environment. The electronic system 2 which is integrated in the flexible carrier substrate 1 is not shown in this drawing.

Figure 2 shows, as an example, a schematic for the electrode control which can be carried out in the present microsystem. The control itself is located in the integrated circuit 2. Via that circuit, the desired potential, or a potential having a certain variation over time, is applied to the electrodes 3. A triggering of the integrated circuit 2 from outside can be carried out via a biosensor, a program storage device or a connection 11 for a trigger signal. Furthermore, the integrated circuit 2 is connected to a power source 12 as well as to an energy storage 13 or a

connection for the energy storage. The energy or power supply can be carried out by means of an appropriate reception coil, as already explained above.

Figure 4 shows an example where a microsystem such as the one of Figure 3 is applied to a carrier 15 with active substance reservoirs. The connection between the microsystem and the carrier 15 can be made, for example, by means of a chip adhesive 8, which simultaneously effects the sealing of the system from the exterior.

In a cutout of this microsystem, shown in the figure, one can also see areas 17 on the surface of the carrier substrate 1 which favor adhesion of cells, as well as areas 18, provided only to prevent adhesion. As a result of this surface design, one prevents, on the one hand, the cells from growing into the opening 5, and thus one prevents damage to the lipid membrane, and, on the other hand, one achieves a fixation of the system in the body attachment by growth of the cells in the areas 17.

Figures 5-7 show, as examples, embodiments of a microsystem in which a lipid film 7 is enclosed between two substrates 1, 14. Both substrates 1 and 14 are designed in these examples as silicon structures. By this arrangement, on the one hand, one protects the lipid film 7, and, on the other hand, the adhesion of the microsystem to the active substance reservoir is substantially simplified. Furthermore the electrodes 3 can be manufactured on both sides of the lipid film 7, whereby the electrical field lines in the lipid film can be optimized.

For the manufacture of such a structure, a silicon structure is prepared with a layout, as shown in Figures 5b and 6b. Figure 5b here shows a substrate 16 onto which the electrodes 3 are symmetrically attached, and the microgap 5 is etched in. Furthermore, the integrated electronic system 2 can be seen in this layout view.

The manufacture of such a structure can be carried out with a method as already explained in connection with Figure 3. After the manufacture of this structure, the structure is folded along the broken line shown, so that the corresponding microchannels 5 assume a position one above the other. Thereby, a structure with electrodes arranged on both sides of the lipid film can be constructed, as can be seen in the cross-sectional representation in Figure 5a. The two halves of the substrate 16 are held together by means of a chip adhesive 8, after one half has been selectively coated in the described manner with a lipid film 7.

Besides the arrangement with four electrodes 3 in the area of each microgap 5, shown in Figure 5, one can also use, for example, an arrangement as shown in Figure 6. Here, the manufacture of the microsystem is carried out in the same manner as in Figure 5 except that, in each half of the substrate 16, in each case, only one electrode 3 is arranged on each microchannel 5. Using an appropriate arrangement, a structure can be made by folding this substrate where the electrodes which are arranged on both sides of the microchannels in each case occur alternately

on the lipid film 7 (see also Figure 6a). By the arrangement of the electrodes one can produce, in the lipid film 7, a field line pattern which is changed compared to that of the embodiment of Figure 5.

Finally, Figure 7 shows an arrangement of a structure like that of Figures 5 and 6 on the corresponding active substance reservoirs 10. In the embodiment of Figure 7a, the microsystem is glued to a carrier 15 with active substance reservoirs 10. The corresponding microchannels 5 here are located, in each case, above the active substance reservoirs 10.

The active substance reservoir 10 can also be in the form of a polymer film, onto which the microsystem is also preferably glued. The polymer film contains the active substance to be released and it releases the latter at a defined rate through the microchannels 5 (Figure 7b).

As an alternative to the monolithic integrated silicon structures shown in the preceding examples, the film system can also be constructed with other flexible carrier materials, for example, polyimide. The electronic control circuit in this case is manufactured separately as a silicon circuit and it is integrated in hybrid form in the film system.

#### Parts list

- 1 Carrier substrate or silicon chip
- 2 Integrated electronic system
- 3 Electrodes
- 4 Receiver
- 5 Microgaps or microchannels
- 6 Capacitor
- 7 Electroporous layer or film
- 8 Chip adhesive
- 9 Prosthesis
- 10 Active substance reservoir
- 11 Connection for trigger signal
- 12 Voltage connection
- 13 Energy storage device
- 14 Second carrier substrate
- 15 Carrier with active substance reservoir
- 16 Substrate
- 17 Surface area which promotes adhesion of cells
- 18 Surface area which prevents adhesion of cells



## Claims

1. Microsystem for controlling the release of an active substance from an active substance reservoir with

- a thin carrier substrate (1) which consists of a material which is impermeable with respect to the active substance,

and

one or more through openings (5) for the active substance

which presents one or more through openings (5) for the active substance,

- several electrodes (3) arranged in the area of the through openings (5), and

- electronic system (2), integrated in the carrier substrate (1), for controlling the electrodes (3),

characterized in that

the carrier substrate (1) is designed so it is mechanically flexible, and the through openings (5) are designed as microchannels and/or microgaps each having electrodes (3) arranged on both sides and they are covered on one side of the carrier substrate (1) by a layer (7) made of an electroporous material.

2. Microsystem according to Claim 1, characterized in that the microchannels and/or microgaps (5) present an opening width  $\leq 10 \mu\text{m}$ .

3. Microsystem according to Claim 1 or 2, characterized in that the layer (7) made of electroporous material is enclosed between the carrier substrate (1) and an additional substrate (14), which is designed so it is mechanically flexible in the same manner as the carrier substrate (1) and which is provided with microchannels and/or microgaps (5), where the microchannels and/or microgaps (5) of the additional substrate (14) are arranged in such a manner that they are opposite the microchannels or microgaps (5) of the carrier substrate (1).

4. Microsystem according to Claim 3, characterized in that the arrangement of carrier substrate (1) and additional substrate (14) is formed by the folding of a single substrate (16).

5. Microsystem according to Claim 3 or 4, characterized in that, on the additional substrate (14), in each case, electrodes (3) are arranged on both sides of the microchannels and/or microgaps (5).

6. Microsystem according to one of Claims 1-5, characterized in that the electrodes (3) are in contact with the layer (7) made of electroporous material.

7. Microsystem according to one of Claims 1-6, characterized in that the electrodes (3) are integrated in the carrier substrate (1) and optionally the additional substrate (14).

8. Microsystem according to one of Claims 1-7, characterized in that the layer (7) made of electroporous material covers at least some areas of the electrode (7).

9. Microsystem according to one of Claims 1-8, characterized in that the microchannels and/or microgaps (5) are arranged in an array pattern in the carrier substrate (1).

10. Microsystem according to one of Claims 1-9, characterized in that the lower layer (7) made of electroporous material is interrupted in areas between the microchannels and/or microgaps (5) on the carrier substrate (1).

11. Microsystem according to one of Claims 1-10, characterized in that areas of the carrier substrate (1) and optionally of the additional substrate (14) are coated with a biocompatible material.

12. Microsystem according to one of Claims 1-11, characterized in that on the side of the carrier substrate (1), located opposite the electroporous layer (7), areas (17) of the surface between the microchannels and/or microgaps (5) are designed or coated in such a manner that the cells can adhere to them, and surface areas (18) which are immediately adjacent to the microchannels and/or microgaps (5), as well as the internal walls of the microchannels and/or microgaps (5), are designed or coated in such a manner that cell adhesion is prevented.

13. Microsystem according to one of Claims 1-12, characterized in that the carrier substrate (1) and optionally the additional substrate (14) are formed from a thin Si substrate.

14. Microsystem according to one of Claims 1-12, characterized in that the carrier substrate (1) and optionally the additional substrate (14) are formed from a polyimide film.

15. Microsystem according to one of Claims 1-14, characterized in that the carrier substrate (1) and optionally the additional substrate (14) present a thickness  $\leq 80 \mu\text{m}$ .

16. Microsystem according to one of Claims 1-15, characterized in that a biosensor is integrated into the carrier substrate (1) or applied to it, through which the electronic system (2) is triggered.

17. Microsystem according to one of Claims 1-15, characterized in that a program storage device is integrated in the carrier substrate (1) or applied to it, through which the electronic system (2) is triggered.

18. Microsystem according to one of Claims 1-15, characterized in that a receiver antenna (4) for receiving trigger signals is integrated in the carrier substrate (1) or applied to it, and connected to the electronic system (2).

19. Microsystem according to one of Claims 1-18, characterized in that a receiver coil (4) for wireless power supply is integrated in the carrier substrate (1) or applied to it, and connected to the electronic system (2).

20. Microsystem according to one of Claims 1-19, characterized in that an energy storage device (6,13) is integrated in the carrier substrate (1) or applied to it, and connected to the electronic system (2).

21. Implant with a microsystem according to one or more of the preceding claims with active substance reservoirs (10), which are fixed on or in a surface of the implant (9) and which are completely covered by the microsystem which is attached to the implant (9), where the microgaps and/or microchannels (5) in each case are located above the active substance reservoirs (10).

22. Implant according to Claim 21, characterized in that the active substance reservoirs are designed as recesses in the surface of the implant which receive the active substance.

23. Implant according to Claim 21, characterized in that the active substance reservoirs (10) are formed from a solid phase of the active substance which is applied to the surface of the implant (9) or from a material which releases the active substance.

24. Implant according to one of Claims 21-23, characterized in that the implant (9) is a heart catheter or a stent.

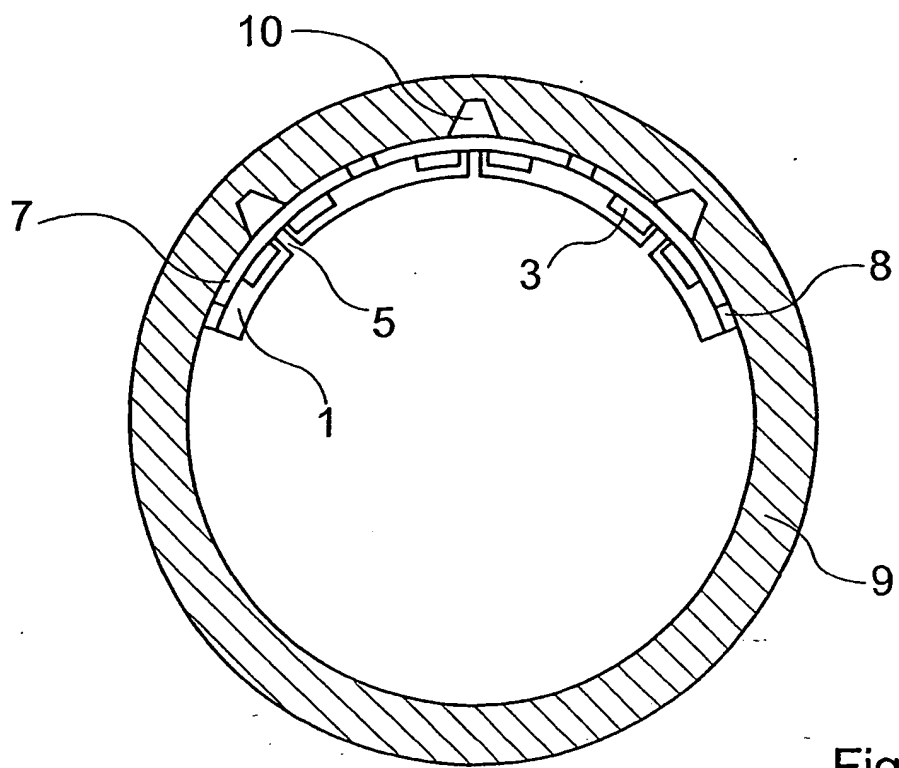


Fig. 1

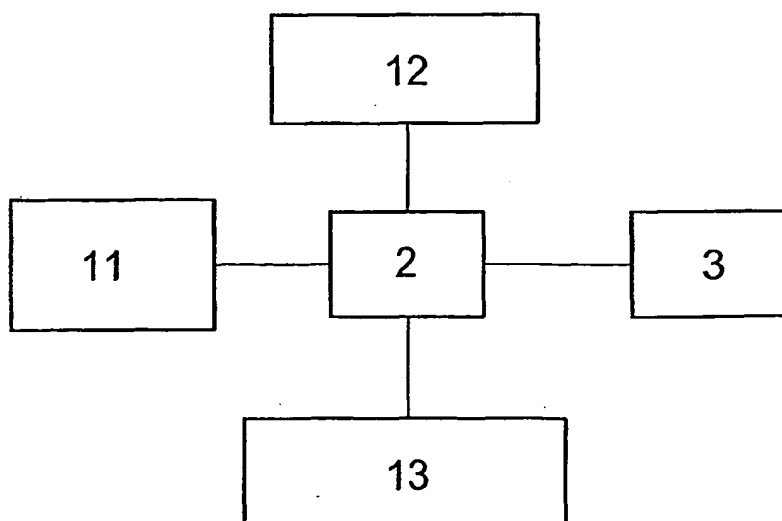


Fig. 2

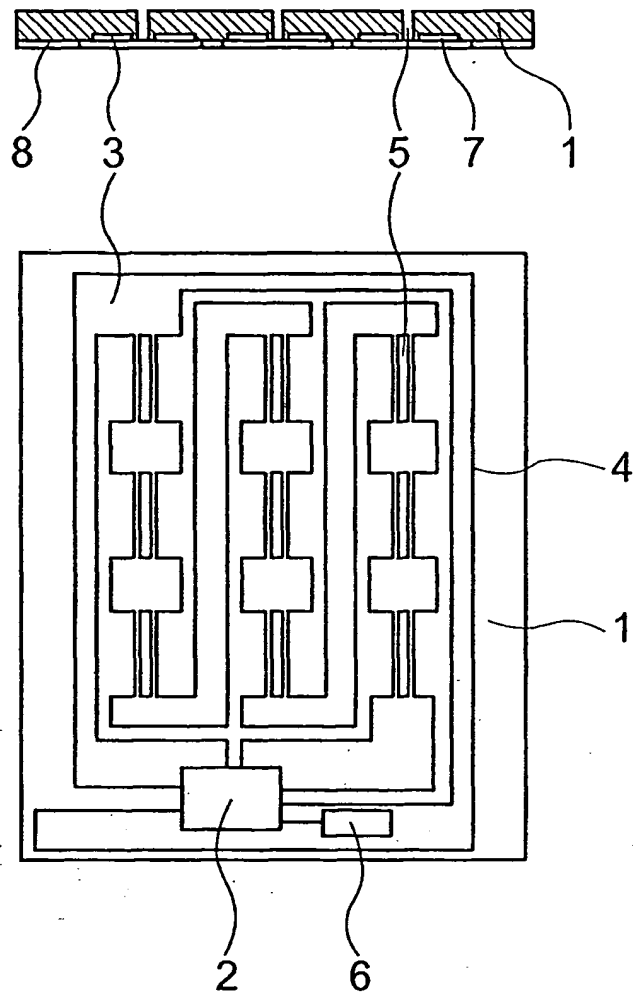


Fig. 3 a

Fig. 3 b

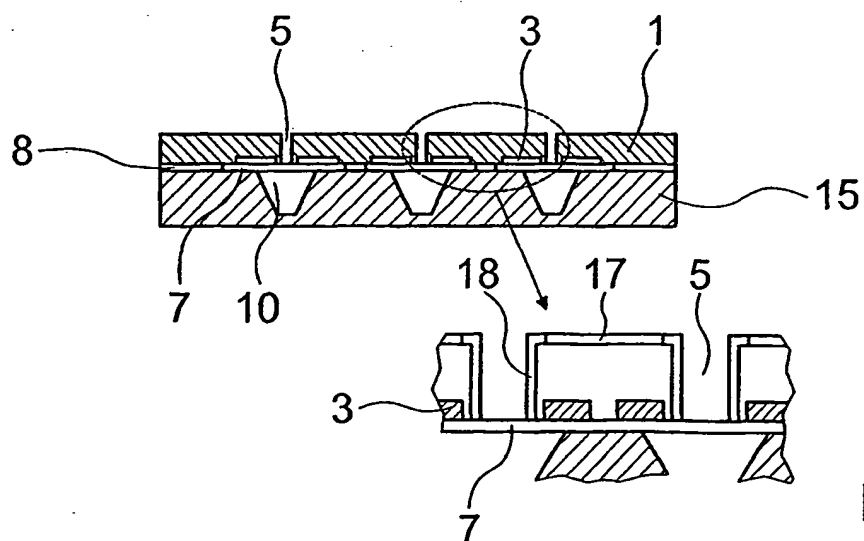


Fig. 4

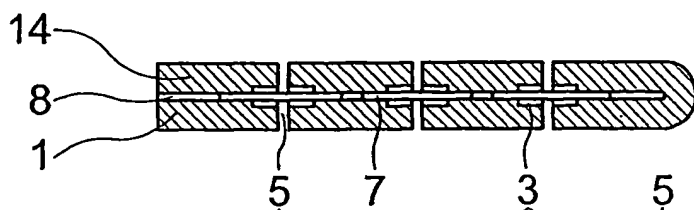


Fig. 5 a

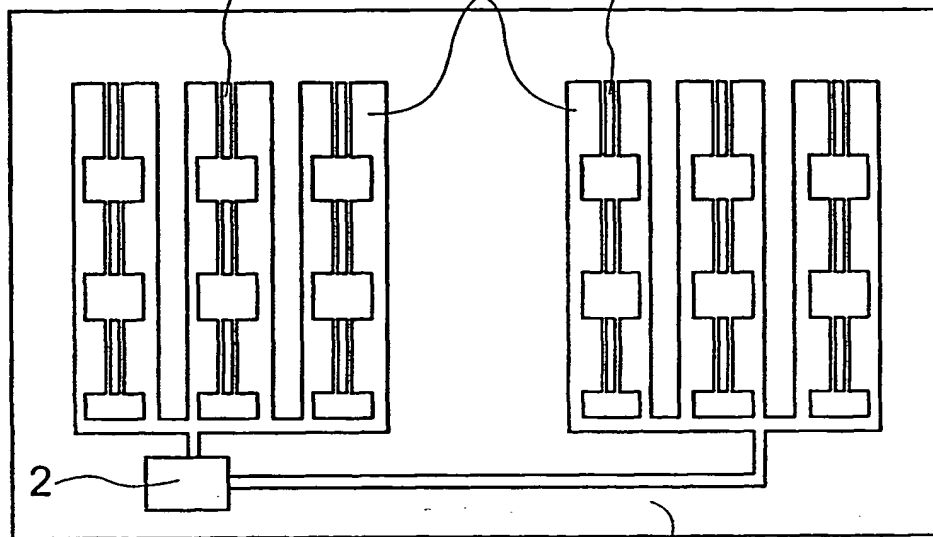


Fig. 5 b

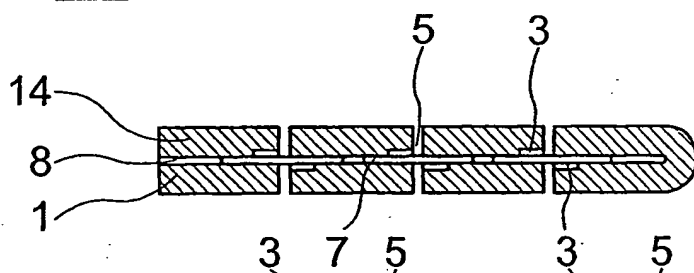


Fig. 6 a

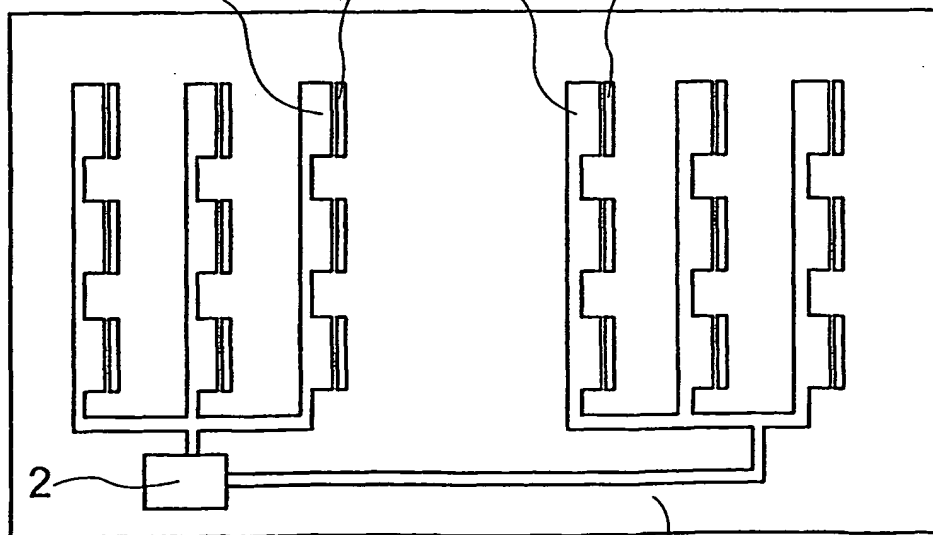


Fig. 6 b

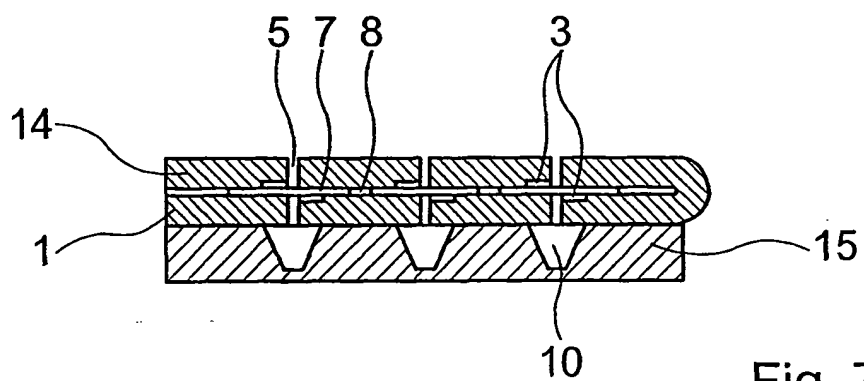


Fig. 7 a

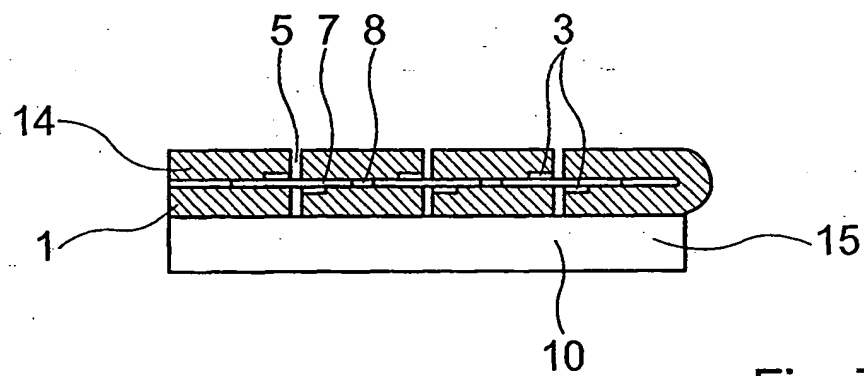


Fig. 7 b